

**U. PORTO**

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2015/2016

Teresa Rodrigues da Cunha Almeida  
Tratamento da Nefropatia Diabética

março, 2016

FMUP

Teresa Rodrigues da Cunha Almeida  
Tratamento da Nefropatia Diabética

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Nefrologia**

**Tipologia: Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**  
**Dra. Inês Passos e Castro Neto Ferreira**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**  
**Arquivos de Medicina**

março, 2016

**FMUP**

Eu, Teresa Rodrigues da Cunha Almeida, abaixo assinado, nº mecanográfico 199501970, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23 / 3 / 2016

Assinatura conforme cartão de identificação:

Teresa Rodrigues da Cunha Almeida

NOME

Teresa Rodrigues da Cunha Almeida

NÚMERO DE ESTUDANTE

199501970

DATA DE CONCLUSÃO

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Nefrologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Tratamento da Nefropatia Diabética

ORIENTADOR

Dra. Inês Passos e Castro Neto Ferreira

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input checked="" type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/3/2016

Assinatura conforme cartão de identificação: Teresa Rodrigues da Cunha Almeida

*À minha família*

*À Avó Lúcia*

1. **Título:** Tratamento da Nefropatia Diabética
2. **Título abreviado:** Tratamento da Nefropatia Diabética
3. **Autor:** Teresa Rodrigues da Cunha Almeida
4. **Filiação Institucional:** Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

5. **Correspondência:**

Centro Hospitalar de São João - Serviço de Nefrologia

Alameda Professor Hernâni Monteiro, Piso 6, 4200-319 Porto

Telefone: 00351225502023

Endereço de e-mail: lmed95106@med.up.pt

6. **Contagem de palavras:**

- a. **Resumo:** 244
- b. **Abstract:** 217
- c. **Texto principal:** 5035

**Resumo:**

A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal crónica terminal na idade adulta, sendo acompanhada por elevada morbi-mortalidade cardiovascular, e uma forte preocupação em saúde pública. A intervenção terapêutica precoce, designadamente no controlo dos fatores de risco e comorbilidades conhecidos, é crucial para o atraso na progressão da doença renal crónica. A hiperglicemia está associada a piores *outcomes* renais e cardiovasculares, pelo que um adequado controlo glicémico é imperativo. Apesar da diversidade de terapêuticas farmacológicas, como insulina e anti-diabéticos orais, a sua prescrição é um desafio neste contexto. O controlo da pressão arterial é de extrema importância na prevenção e no atraso da progressão da nefropatia diabética, sendo frequentemente necessários 3 ou mais anti-hipertensores. O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que desempenha um importante papel na patofisiologia da nefropatia diabética, particularmente através dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos recetores da angiotensina II, é o pilar terapêutico, tendo benefícios que vão além do controlo da pressão arterial. Adicionalmente à terapêutica farmacológica, salienta-se a importância da intervenção nutricional, com especial atenção na restrição de sódio, restrição proteica, controlo da dislipidemia, e promoção de hábitos e estilos de vida saudáveis. Contudo, mesmo após adequada instituição destas medidas, uma proporção significativa de doentes diabéticos continua a desenvolver nefropatia, pelo que os mecanismos citados parecem ser insuficientes. Existem novos agentes farmacológicos em estudo, com ações em alvos bem estabelecidos, cujos resultados poderão ditar potenciais benefícios no âmbito do tratamento da nefropatia diabética.

**Palavras-chave:** nefropatia diabética, diabetes mellitus, tratamento, doença renal crónica

**Abstract:**

Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage renal disease in adults, accompanied by high cardiovascular morbidity and mortality, and a strong public health concern. Early therapeutic intervention, particularly risk factors and known co-morbidities control, is crucial for the delay in chronic kidney disease progression. Hyperglycemia is associated with worse renal and cardiovascular outcomes, so an adequate glycemic control is imperative. Despite the diversity of drug therapies, such as insulin and oral antidiabetics, the prescription is a challenge in this context. Blood pressure control is of utmost importance for prevention and delaying the progression of diabetic nephropathy, with three or more antihypertensive agents being usually needed. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system, which plays an important role in the pathophysiology of diabetic nephropathy, particularly with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers, is the therapeutic cornerstone, with benefits beyond blood pressure control. In addition to pharmacologic therapy, nutritional intervention is of great importance, with special attention to sodium restriction, protein restriction, dyslipidemia control, and promotion of healthy habits and lifestyles. However, even after proper imposition of these measures, a significant proportion of patients still develop diabetic nephropathy, whereby the cited mechanisms appear to be insufficient. There are new pharmacological agents under study, acting in well-established targets, whose results may dictate potential benefits on diabetic nephropathy treatment.

**Keywords:** diabetic nephropathy, diabetes mellitus, treatment, chronic kidney disease



## **Abreviaturas**

ARAI: antagonistas dos recetores da angiotensina II

BCC: bloqueadores de canais de cálcio

DM: diabetes mellitus

DRC: doença renal crónica

DRCT: doença renal crónica terminal

HbA1c: hemoglobina A1c

HTA: hipertensão arterial

IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

ND: nefropatia diabética

PA: pressão arterial

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

TFG: taxa de filtração glomerular

TSFR: terapêutica de substituição da função renal

## **Tratamento da Nefropatia Diabética**

### **1. Introdução**

A nefropatia diabética (ND) é a principal causa de Doença Renal Crónica Terminal (DRCT), sobretudo nos países mais industrializados (1-4), atingindo cerca de 20 a 40% dos doentes com diabetes mellitus (DM). Adicionalmente, devido ao aumento da população com obesidade e síndrome metabólica, a prevalência da DM continua a aumentar, com maior expressão na DM de tipo 2 (5). Além disso, devido à melhoria dos cuidados de saúde, os doentes diabéticos têm uma maior sobrevida, atingindo estadios mais avançados de doença renal crónica (DRC) (6). Consequentemente, a nefropatia diabética tornou-se um enorme problema de saúde pública a nível mundial (5-7), com elevadíssimos custos associados aos cuidados médicos prestados nos doentes com esta patologia (8). Desta forma, torna-se crucial a implementação de estratégias eficazes, quer na prevenção, quer no tratamento da ND, de modo a evitar a progressão para DRCT e necessidade de diálise e/ou de transplante renal.

A ND é definida por alterações estruturais e funcionais características, que incluem a hipertrofia e a hiperfiltração glomerulares numa fase inicial, seguidas de expansão mesangial, espessamento da membrana basal glomerular e glomerulosclerose, com desenvolvimento consequente de proteinúria e redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) e hipertensão arterial (HTA) (9-12). A progressão da ND tem sido atribuída a diversos fatores de risco, incluindo o mau controlo glicémico, a HTA, o tabagismo, bem como a idade de aparecimento, e a predisposição genética (2,9-10,13-14).

As principais manifestações clínicas da ND são a albuminúria, com posterior desenvolvimento de proteinúria e azotemia, nestes casos com maior risco de progressão da DRC, mesmo aquando da implementação de medidas terapêuticas e hábitos e estilos de vida saudáveis. Por outro lado, a ocorrência de albuminúria isolada, mesmo para valores menos expressivos (previamente denominada por microalbuminúria) constitui um fator de risco independente para doença cardiovascular (4,5). O diagnóstico precoce da ND é de extrema

importância, e a gestão do controlo glicémico e da HTA são a chave para a sua prevenção (13,14).

Atualmente, as principais intervenções terapêuticas disponíveis incluem o controlo glicémico, o tratamento da HTA, correção da dislipidemia, obesidade e intervenções nutricionais, das quais se destaca a restrição salina e proteica (15,16).

No entanto, o controlo dos fatores de risco tradicionais não parece ser suficiente para a prevenção da progressão da ND, pelo que a identificação de novos fatores, implicados na etiopatogénese desta entidade, serão cruciais para a intervenção terapêutica futura.

Para a realização desta revisão, após pesquisa e análise bibliográfica na base de dados *Pubmed*, foram selecionados e sumariados 17 artigos. Os restantes artigos utilizados nesta revisão foram obtidos a partir de referências bibliográficas.

## **2. Estratégias Terapêuticas**

### **2.1 Controlo Glicémico**

O controlo glicémico é essencial na gestão ótima da diabetes tipo 1 e tipo 2, e na prevenção das suas complicações, incluindo a ND, estando um inadequado controlo glicémico associado a piores *outcomes* renais e cardiovasculares (15). Vários estudos demonstraram que um controlo glicémico intensivo, para além do seu conhecido efeito cardioprotetor, é capaz de atrasar o início da ND e diminuir a sua progressão, incluindo o desenvolvimento de albuminúria e nefropatia. Este efeito é tanto maior, quanto mais precocemente for estabelecido (17-23).

No entanto, existem poucos dados que suportem os benefícios de um controlo apertado em doentes com ND e estadios mais avançados da DRC, incluindo DRC5D (DRC Estadio 5 em diálise) (24). Consequentemente, a gestão da hiperglicemia neste grupo de doentes apresenta um grau de dificuldade acrescido, não estando claramente definidos os objetivos do tratamento, nem os métodos para atingir o controlo glicémico, face ao risco aumentado para o desenvolvimento de eventos adversos, tais como hipoglicemias. Consequentemente,

*guidelines* internacionais foram recentemente alteradas, sendo recomendada uma cuidada abordagem individualizada no doente diabético com DRC, inclusive na decisão dos valores alvo de glicemia (8,25).

A hemoglobina A1c (HbA1c), que reflete a glicemia média durante os 3 meses anteriores, é a medida padrão para a monitorização da glucose em doentes diabéticos (26). No entanto, na DRC a HbA1c pode sobrestimar o controlo glicémico, dado os seus valores serem tendencialmente inferiores neste grupo de doentes, com consequente subestimação da hiperglicemia. Apesar das *guidelines* NKF-KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) da ND corroborarem esta evidência, a HbA1c mantém-se o índice mais utilizado. É recomendada uma HbA1c alvo de 7% ou menor se tolerada, valor que não difere do aconselhado para a população diabética em geral (8, 13, 27). Para os doentes idosos, caracteristicamente com maior risco de complicações decorrentes de episódios de hipoglicemia, o risco/benefício de um controlo rigoroso da HbA1c deve ser cuidadosamente ponderado, sendo recomendada uma individualização do valor alvo (8,27-29).

## **Fármacos**

O controlo glicémico pode ser conseguido através de diversas terapêuticas farmacológicas. Habitualmente, são usados um ou mais agentes farmacológicos, sobretudo em doentes sem evidência de DRC ou para os que apresentem estadios mais precoces de DRC (inferior ao estadio 3). A insulina foi tradicionalmente considerada o agente farmacológico mais seguro na presença de doença renal. No entanto, existem novos agentes não insulínicos, potencialmente eficazes mesmo na presença de ND.

### **2.1.1 Insulina**

A insulina é a terapêutica indicada na DM tipo 1, e frequentemente na DM tipo 2. É parcialmente metabolizada pelo rim, pelo que a sua ação é prolongada na presença de DRC (25). Consequentemente, o risco de hipoglicemia está aumentado nestas circunstâncias, pelo

que se recomenda uma redução da dose, a qual pode chegar aos 50% do valor base (30). Os princípios gerais da terapia com insulina nos doentes com DRC são os mesmos que nos restantes doentes diabéticos: cobertura basal e cobertura nutricional. A cobertura basal é geralmente fornecida por uma insulina de duração intermédia ou longa, e a cobertura nutricional por uma insulina de curta ou rápida duração.

### **2.1.2 Agentes antidiabéticos não insulínicos**

Até há cerca de 2 décadas atrás, existia apenas uma única classe de agentes antidiabéticos não insulínicos disponíveis para o tratamento da diabetes, as sulfonilureias. Desde então, apareceram novas classes de fármacos, com diferentes mecanismos de atuação, promovendo a redução do stress psicológico da administração de insulina para doentes com DM tipo 2, para além da diminuição do risco de hipoglicemia em alguns casos.

*Guidelines* de várias organizações recomendam o uso destes fármacos na diabetes tipo 2, mas são frequentemente omissos nos doentes com DRC (31-35).

De um modo geral, para estadios mais avançados de DRC, pode ser necessária a redução da dose, ou a sua administração pode estar mesmo contra-indicada.

**Biguanidas** A metformina, para além de apresentar um baixo risco para o desenvolvimento de hipoglicemias, é o único fármaco para o qual existem dados convincentes de uma diminuição das complicações macrovasculares da diabetes. No entanto, existe alguma controvérsia a respeito do seu uso na DRC, estando atualmente contraindicada acima de determinados valores de creatinina sérica - 1.4 mg/dl em mulheres e 1.5 mg/dl em homens - devido ao risco de acidose láctica potencialmente fatal (36). É importante estar atento a este risco, e interromper o uso de metformina aquando da deterioração da função renal, substituindo-a por outro agente. Além disso, a metformina deve ser temporariamente interrompida antes de intervenções cirúrgicas ou de procedimentos que incluam a administração de contraste endovenoso.

**Sulfonilureias:** gliburida, cloropropamida, glipizida, glimepirida. A hipoglicemia induzida pelas sulfonilureias pode ser severa, e até mesmo fatal em indivíduos com DRC (37). Desta forma, dá-se preferência às sulfonilureias de duração mais curta, especialmente as metabolizadas pelo fígado (glipizida e glimepirida), as quais apresentam um perfil de segurança superior, ainda que seja imprescindível a monitorização apertada da glicemia, bem como a redução da dose em 50% para o primeiro caso se TFG <50ml/min. (38).

**Tiazolidinedionas:** rosiglitazona e pioglitazona. Ao contrário da pioglitazona, a rosiglitazona foi associada a um aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio, levando à suspensão da sua comercialização, pelas agências reguladoras europeias (39). De facto, este grupo de fármacos está associado ao desenvolvimento de edema e de insuficiência cardíaca, devendo ser evitado em doentes com DRC, nomeadamente se apresentarem insuficiência cardíaca concomitante.

**Meglitinidas:** rapaglinida e nateglinida. Correspondem a um grupo de fármacos com vantagens sobre as sulfonilureias dado o menor risco de hipoglicemia e à maior eficácia no controlo da hiperglicemia pós-prandial. Contudo, a segurança do seu uso na DRC não está bem estabelecida, não só pela escassez de estudos mas pelo risco de hipoglicemia induzida pela acumulação de metabolitos ativos, designadamente na nateglinida (40-41).

**Inibidores da  $\alpha$ -glucosidase:** acarbose e miglitol. As suas principais limitações são a necessidade de monitorização glicémica frequente, bem como os efeitos adversos gastrointestinais (42) Estão contraindicados em doentes com creatinina sérica >2mg/dL, devido à acumulação dos seus metabolitos, com risco de falência hepática (43).

**Sequestrantes de ácidos biliares** Colesevelarm foi inicialmente sintetizado com intuito anti-dislipidémico, estando atualmente aprovado como antidiabético oral. É uma alternativa

terapêutica para doentes com diabetes tipo 2 e LDL elevada, desconhecendo-se a sua segurança na DRC, dado não existirem estudos (44).

**Agonistas da dopamina-2** A principal vantagem da bromocriptina é a sua comprovada segurança cardiovascular (45). No entanto, são desconhecidos os seus benefícios ou efeitos adversos na DRC.

**Mimetizadores da amilina** A pramlintida é usada conjuntamente com a insulina por forma a controlar a ocorrência de hiperglicemia pós-prandial. No entanto, o seu uso está limitado a diabéticos sem evidência de DRC (46).

**Agonistas dos recetores do GLP-1 e inibidores da DPP-4** O GLP-1 (glycagon-like peptide-1) estimula a secreção de insulina e inibe a secreção de glucagon de um modo dependente da glucose. Os Agonistas dos Recetores do GLP-1 (exenatido, liraglutido), agentes injetáveis, podem causar náuseas e vômitos, o que faz com que não sejam uma opção favorável em doentes com DRC. Os inibidores da dipeptidilpeptidase (DPP-4) (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina) têm vindo a ganhar mais popularidade na DRC, devido à sua boa tolerabilidade e baixo risco de hipoglicemia (24). Alguns deles - sitagliptina, vildagliptina e a saxagliptina - necessitam de ajustamento da dose de acordo com a TFG. No entanto, ainda são necessários mais dados sobre a segurança do seu uso a longo prazo.

**Inibidores do SGLT-2** Os inibidores do SGLT-2 (canagliflozina, dapagliflozina) inibem reversivelmente o SGLT-2, o sistema co-transportador responsável pela reabsorção de 90% da glucose filtrada no glomérulo, e levam a um aumento da excreção de glucose e água, acompanhando-se por uma redução da glicemia e da HbA1c de até 0.8%, bem como de perda de peso (47). Estes fármacos não causam hipoglicemia e estão contraindicados em doentes com TFG <45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Para valores de TFG entre 45-60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> é necessária a adequação de dose prescrita.

## **2.2 Controlo da Pressão Arterial**

Em geral, 30-50% dos doentes diabéticos apresentam HTA (7, 13, 27). O tratamento da HTA é de extrema importância quer na prevenção, quer no atraso da progressão da ND. A terapêutica anti-hipertensora é vital durante qualquer estadio de DRC e é o pilar da terapêutica renoprotetora na diabetes e noutras doenças glomerulares.

A última atualização das *guidelines* KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recomenda a utilização de fármacos anti-hipertensores em adultos com diabetes e DRC, com albuminúria <30mg/24h e pressão arterial (PA) sistólica >140 mm Hg ou diastólica >90 mm Hg, de modo a manter PA sistólica ≤140 mm Hg e diastólica ≤90 mm Hg; e com albuminúria >30mg/24h e PA sistólica >130 mm Hg ou diastólica >80 mm Hg, de modo a manter PA sistólica ≤130 mm Hg e diastólica ≤80 mm Hg (48).

### **Fármacos**

Qualquer agente anti-hipertensor pode ser potencialmente usado com eficácia na população diabética. A escolha do fármaco é adaptada às necessidades individuais do doente, e à tolerabilidade aos fármacos. A HTA com componente volume dependente é frequente nos doentes com ND, estando indicada a terapêutica diurética. Para valores inferiores de TFG são necessárias doses crescentes de diuréticos de ansa, em detrimento dos diuréticos tiazídicos.

#### **2.2.1 Bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um importante papel na fisiologia da ND, e os agentes bloqueadores deste sistema representam o pilar no tratamento da ND nos últimos 30 anos (49). De facto, diversos estudos demonstraram um aumento da atividade do SRAA em doentes com ND (50-52). A angiotensina II, além de aumentar a PA sistémica, condiciona uma elevação da pressão intraglomerular renal de forma independente da hipertensão sistémica, através da vasoconstrição preferencial da



arteríola eferente. Além disso, desencadeia um aumento da expressão de moléculas pró-inflamatórias e pró-fibróticas a nível renal, incluindo o fator de transformação do crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (53). Todas estas alterações determinam a hipertrofia e glomerulosclerose, com diminuição da TFG.

Por outro lado, os efeitos benéficos do bloqueio do SRAA incidem também no seu efeito anti-proteinúrico, cuja magnitude nos primeiros meses de terapêutica é diretamente proporcional ao grau de proteção renal a longo prazo (54).

Assim, compreende-se que para além dos benefícios cardiovasculares, o bloqueio do SRAA apresente um efeito renoprotetor, que vai para além do controlo isolado da HTA. Neste contexto, os IECA (inibidores de enzima de conversão da angiotensina) ou ARAII (antagonistas dos recetores da angiotensina II) foram advocados como anti-hipertensores de primeira escolha na ND.

Porém, o bloqueio do SRAA pode estar apenas indicado com intuito cardioprotetor, independentemente da presença ou ausência de doença renal.

### **Inibidores da ECA (IECA)**

Os IECA inibem a conversão da angiotensina I em angiotensina II, o principal efector do SRAA. No primeiro grande ensaio a demonstrar em definitivo o benefício da terapêutica com IECA, foi observado um atraso na progressão da nefropatia em diabéticos tipo 1 com o uso de captopril, quando comparado com o tratamento anti-hipertensor padrão. Verificou-se uma redução do declínio da TFG e uma redução em 50% nos *endpoints* combinados de morte, diálise e transplante renal, apesar do valor de PA atingido nos dois grupos ter sido semelhante (55, 56). Os IECA devem ser usados em doentes com diabetes tipo 1, logo que seja documentada albuminúria persistente, para atrasar e/ou prevenir o desenvolvimento de nefropatia, mesmo na ausência de HTA. A evidência da eficácia da utilização de IECA em doentes diabéticos tipo 2 com ND não é robusta, dado que a maioria dos estudos inclui fundamentalmente ARAII. Todavia, resultados de um estudo recente em doentes diabéticos tipo 2 medicados com IECA, demonstraram benefícios sobreponíveis (57).

### **Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARAII)**

Os ARAII inibem a ligação da angiotensina II aos recetores do tipo 1 (AT1). Este bloqueio impede os efeitos adversos da angiotensina II a nível glomerular, e ao mesmo tempo disponibiliza uma maior concentração desta hormona para os recetores tipo 2 (AT2), favorecendo os efeitos vasodilatadores e antifibróticos (58), amplificando o efeito renoprotetor. Os benefícios dos ARAII na proteção renal e cardíaca foram demonstrados em diversos estudos, em que a terapêutica com ARAII foi capaz de reduzir significativamente os níveis de albuminúria (59-61). Do mesmo modo, estudos em grande escala em doentes com diabetes tipo 2 e nefropatia estabelecida mostraram que a terapêutica com ARAII reduz o risco de duplicação da creatinina sérica, DRCT, e mortalidade por todas as causas (62, 63). Foi também estabelecido nestes estudos a superioridade do irbesartan, sobre o bloqueador de canais de cálcio - amlodipina.

### **Comparação IECA vs ARAII**

Existem poucos estudos que façam uma comparação dos benefícios dos IECA e dos ARAII na proteção cardiovascular e/ou renal em doentes com nefropatia diabética. Um pequeno estudo comparou diretamente os efeitos do ARAII telmisartan com o IECA enalapril na função renal em diabéticos do tipo 2, revelando resultados sobreponíveis, ambos com efeito nefroprotector significativo, através da redução da albuminúria, e da progressão da doença renal (declínio da TFG, evolução para DRCT) (57). Outro estudo analisou o uso do IECA ramipril e do ARAII telmisartan e teve resultados semelhantes, nomeadamente no subgrupo de doentes diabéticos, não encontrando diferenças na incidência de *outcomes* renais (avaliados pela, duplicação da creatinina sérica, redução de TFG, necessidade de diálise e proteinúria) ou cardiovasculares, ressaltando a indicação quer de IECA, quer de ARAII na diabetes tipo 2 (64, 65).

### **Combinação IECA + ARAlI (Bloqueio duplo)**

A demonstração de que a administração de um único bloqueador do SRAA, IECA ou ARAlI, era moderadamente renoprotetora em doentes com ND e albuminúria, levou à colocação da hipótese de que uma maior supressão do sistema por “bloqueio duplo” com a combinação de dois agentes, IECA e ARAlI, fosse sinérgica e resultasse numa maior proteção renal (66, 67). Apesar do papel adicional na redução da proteinúria, os ensaios clínicos tiveram que ser interrompidos devido a preocupações de segurança, face às elevadas taxas de eventos adversos, particularmente pelo desenvolvimento de hipercaliémia, lesão renal aguda e morbimortalidade cardiovascular (acidente vascular cerebral), pelo que o seu uso não está recomendado (66-70).

#### **2.2.2 Combinações de anti-hipertensores**

Geralmente é necessária mais do que uma medicação para o controlo da PA. Os doentes com ND estabelecida habitualmente necessitam de 3 ou mais anti-hipertensores, incluindo um diurético. A combinação com diferentes grupos de fármacos tem a vantagem potencial de não serem utilizadas doses máximas de um qualquer grupo de fármacos, diminuindo os efeitos laterais, sem prejuízo da sua eficácia. Uma vez que o agente de primeira linha será tipicamente um bloqueador do SRAA, deverão ser usados em conjunto outros agentes com eficácia comprovada na prevenção eventos adversos.

#### **Diurético + IECA ou ARA**

A adição de um diurético à terapêutica padrão com os bloqueadores do SRAA (IECA ou ARAlI) reduz eficazmente a PA e a proteinúria em doentes diabéticos e não diabéticos (71). Um grande ensaio mostrou que a combinação de um IECA (perindopril) com um diurético (indapamida), quando comparado com associação ao placebo, reduz significativamente a PA e o risco de complicações renais e cardiovasculares num grupo amplo de doentes com diabetes do tipo 2 (72).

## **Bloqueador de canais de cálcio + IECA ou ARAII**

A terapêutica com bloqueadores de canais de cálcio (BCC) não dihidropiridínicos, como o diltiazem e o verapamil, parecia reduzir ligeiramente a proteinúria, independentemente dos efeitos na PA, em estudos realizados nos últimos 15 anos (73-75). Mais recentemente, diversos estudos investigaram a combinação de BCC e IECA. Um estudo avaliou os efeitos na albuminúria de diltiazem e captopril em monoterapia e em combinação, em doentes com diabetes tipo 2 e HTA, tendo observado benefícios na adição de diltiazem ao tratamento com captopril, independentemente da PA e do controlo metabólico (76). Contudo, um outro estudo comparou a combinação de trandolapril com verapamil versus benazepril com amlodipina (BCC não dihidropiridínico), e concluiu que ambas as combinações apresentaram uma redução sobreponível da proteinúria (77).

As recomendações atuais aconselham o uso de qualquer um dos tipos de BCC em adição aos bloqueadores do SRAA, principalmente para controlo da PA.

## **Combinações de bloqueadores do SRAA**

**IECA/ARA + Inibidor Direto da Renina** O bloqueio do SRAA através da inibição da renina foi considerado um alvo atrativo como cardio e renoprotetor. O aliscireno é um potente inibidor da renina, e o seu efeito nefroprotetor deve-se ao facto da renina e a pró-renina atuarem em recetores cuja ativação conduz à síntese de mediadores pró-fibróticos (como TGF- $\beta$  e fibronectina), contrariando o risco de glomerulosclerose e expansão mesangial. A sua eficácia e segurança foram demonstradas em estudos a curto prazo (78, 79). O benefício potencial da adição do aliscireno ao losartan, em doentes com ND e HTA, foi avaliado num estudo recente, tendo resultado numa redução estatisticamente significativa da razão albumina-creatinina na colheita da primeira urina da manhã, efeito este que se manteve mesmo após o ajuste para as diferenças na redução da PA, e sem aumento da incidência de efeitos laterais tais como hipercaliémia (80). No entanto, um ensaio posterior cujo objetivo era a avaliação da combinação de aliscireno com IECA ou ARAII na

progressão da azotemia, bem como no desenvolvimento de DRCT e na mortalidade, teve que ser terminado prematuramente, dada a elevada incidência de efeitos adversos cardiovasculares (acidentes cérebro-vasculares não fatais, episódios de hipotensão sintomática) e complicações renais (hipercaliemia) em doentes com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular (79). Como consequência, as recomendações atuais não sugerem a combinação de aliscireno com IECA ou ARAII em doentes com diabetes e DRC.

**IECA/ARAI + Antagonistas dos Recetores da Aldosterona** Cerca de 30 a 40% dos doentes com nefropatia diabética tratados com IECA/ARAI ou com uma combinação de ambas, apresenta um aumento da atividade da renina plasmática, que se reflete posteriormente num aumento da concentração plasmática de aldosterona, denominado por mecanismo de escape da aldosterona (81). Para além do efeito ao nível da PA, condicionada pela retenção de sódio e vasoconstrição sistémica, a aldosterona apresenta um efeito pró-fibrótico a nível tubular e glomerular, independentemente da ação da angiotensina II (82). Em alguns ensaios clínicos, foram observados benefícios da adição de um antagonista dos recetores da aldosterona, espironolactona ou eplerenona, à terapia padrão na ND (83, 84). Apesar do risco aumentado de hipercaliémia, e de redução do bicarbonato sérico, o tratamento combinado determinou uma diminuição estatisticamente significativa da proteinúria, salvaguardando uma ligeira superioridade renoprotetora, com a sua adição (85-87).

Apesar dos resultados promissores, uma vez que foram realizados apenas em estadios iniciais de DRC, não se pode subestimar o risco potencial para o desenvolvimento de hipercaliémia e agudização da acidose metabólica, sobretudo em doentes diabéticos, frequentemente com hipoaldosteronismo hiporreninémico e acidose tubular tipo IV, pelo que se recomenda cautela enquanto não existem resultados de ensaios de maior dimensão e seguimento a longo prazo (88).

## **2.3 Intervenção Nutricional e Modificação do Estilo de Vida**

O aconselhamento dietético dos doentes com ND é complexo. Para além da necessidade na regulação do consumo de carboidratos para controlo glicémico, as suas comorbilidades associadas também requerem outras intervenções, tais como a diminuição do consumo de gorduras fundamentais para o controlo da dislipidemia, a diminuição de ingestão de calorias para controlo da obesidade, bem como a restrição no consumo de sal, essencial para o controlo da HTA.

### **2.3.1 Controlo da dislipidemia**

A redução do colesterol tem contribuído para melhorar os *outcomes* cardiovasculares num grande número de populações de doentes. Diversos estudos revelaram uma associação entre a hipercolesterolemia e a taxa de progressão da ND, pelo que a dislipidemia é considerada um fator de risco para a progressão da doença renal (89-93). Por outro lado, ensaios clínicos realizados em indivíduos com DRC sem necessidade de Terapêutica de Substituição da Função Renal (TSFR), sugerem uma redução dos eventos e da mortalidade cardiovasculares, nos doentes tratados com estatina ou com a associação de estatina e ezetimibe, comparativamente com o grupo placebo (94). Deste modo, as *guidelines* KDIGO mais recentes recomendam o uso de estatinas em todos os doentes diabéticos com DRC sem TSFR (95).

### **2.3.2 Restrição de sódio**

A restrição de sódio na dieta contribuiu para a resposta anti-proteinúrica e anti-HTA dos inibidores do SRAA (62, 63), sendo por isso imprescindível a implementação de uma dieta baixa em sódio.

### **2.3.3 Restrição Proteica**

Atualmente, a American Diabetes Association recomenda que a restrição proteica se limite aos 0.8 g/kg/dia de proteína de alto valor biológico em doentes diabéticos e com albuminúria

(25). Trata-se de uma recomendação possível e segura para a maioria dos doentes com prescrições dietéticas desafiantes, relacionadas com a diabetes e a própria DRC.

#### **2.3.4 Perda de Peso**

O excesso de peso e a obesidade são comorbilidades frequentes da diabetes, e claros fatores de risco de doença renal crónica, tendo um papel importante na patogénese da ND. Tal pode dever-se a um aumento da hiperfiltração glomerular e/ou a desregulações hormonais (96). Além disso, a obesidade está associada a dislipidemia, HTA, disfunção endotelial, entre outras anomalias metabólicas (97). Desta forma, a perda de peso, quer por modificações do estilo de vida, quer por cirurgia bariátrica, acompanha-se de uma redução da albuminúria e da hiperfiltração glomerular nos doentes obesos (98). Os doentes com diabetes devem ser encorajados a realizar pelo menos 150 minutos por semana de exercício aeróbico de moderada intensidade (25, 28).

#### **2.3.5 Cessação Tabágica**

O tabaco é um conhecido fator de risco para o desenvolvimento e para a progressão da ND, provavelmente devido a um aumento do stress oxidativo (99-101). Além disso, existem dados que sugerem que a cessação tabágica atrasa a progressão da ND (102), estando por isso recomendada a abstinência deste hábito.

### **3. Novas Estratégias e Agentes**

A otimização da glicemia, da PA e do perfil lipídico tem melhorado sem dúvida o prognóstico dos doentes diabéticos com DRC. No entanto, uma considerável proporção de doentes continua a desenvolver ND e a progredir para DRCT. Existem novos agentes que atuam em alvos bem estabelecidos, nomeadamente em novas vias patofisiológicas. Muitos deles não só afetam o alvo para o qual são desenvolvidos, mas também têm impacto em múltiplos outros marcadores de risco.

### **3.1 Novos Agentes de Controlo da Pressão Arterial**

#### **Antagonistas da Endotelina**

As endotelinas são pequenos péptidos vasoativos que influenciam a hipertensão e a DRC através de vários mecanismos, incluindo disfunção endotelial, vasoconstrição, lesão celular e albuminúria (103, 104). As suas ações são mediadas por dois tipos de recetores, recetor da endotelina A (ETA) e B (ETB), que são responsáveis, respetivamente, pelos efeitos nocivos da endotelina, e pelo aumento da excreção de sódio pelo túbulo proximal (105). Os bloqueadores dos recetores da endotelina são promissores, uma vez que têm efeitos potentes quer na redução PA, quer na redução da proteinúria (106, 107). No entanto, o efeito da inibição do recetor ETB resulta em retenção inapropriada de sódio, com um aumento na incidência de edema, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares, o que levou à suspensão precoce de vários ensaios, mesmo aqueles que usavam agentes com maior seletividade para o recetor ETA, como o sitaxsentan e avosentan. Atualmente, está a ser testada em diabéticos tipo 2 a utilização de atrasentan, um inibidor com maior seletividade para o recetor ETA, que já demonstrou uma redução da albuminúria e menor incidência de efeitos laterais, apesar da exclusão de indivíduos com história de edema periférico ou insuficiência cardíaca, condicionando obrigatoriamente limitações futuras na utilização deste fármaco (108, 109).

### **3.2 Novos alvos terapêuticos**

O bloqueio do SRAA nem sempre é suficiente para controlar a proteinúria. Neste sentido, têm vindo a ser investigados numerosos mecanismos que conduzem ao desenvolvimento e progressão da ND, promovendo possíveis alvos terapêuticos futuros (15).



## **Suplementos Vitamínicos**

**Ativação do Recetor da Vitamina D** A vitamina D é um modulador bem conhecido de diferentes processos, e a sua deficiência pode conduzir a uma série de anomalias no sistema imune, cardiovascular ou na inflamação (110). Além disso, níveis diminuídos de vitamina D foram associados independentemente à progressão da ND (111). O recetor da vitamina D é expresso em diversos tecidos, incluindo os podócitos, com potencial ação no controlo da proteinúria (105). De facto, o uso do ativador do recetor da vitamina D paricalcitol em adição aos bloqueadores do SRAA em doentes com DRC, mostrou uma redução significativa da proteinúria (112-114). No entanto, a maioria dos estudos realizados incluíram um número reduzido de doentes, com uma população heterogénea no que diz respeito à etiologia da DRC, sendo cruciais estudos futuros para a confirmação destas conclusões.

## **Inflamação e Stress Oxidativo**

Os campos da inflamação e stress oxidativo, anteriormente não explorados, têm-se tornando alvos terapêuticos aliciantes. Existe cada vez mais evidência sobre o papel dos processos inflamatórios subjacentes na patogénese da ND (115), e a investigação de estratégias anti-inflamatórias poderá abrir uma janela terapêutica para interromper a progressão da doença. Infelizmente a maioria dos estudos realizados obtiveram resultados inconclusivos, sendo necessários novos estudos (116).

**AGE/Piridoxamina** Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento e progressão da ND incluem distúrbios hemodinâmicos e metabólicos, que levam a ativação de uma série de mediadores com ações renais. Um dos principais mediadores são os AGE (produtos finais de glicação avançada), que estão aumentados no parênquima renal de doentes com ND, e cujos níveis séricos se correlacionam com a severidade da ND (117, 118). Por outro lado, a piridoxamina, um derivado da vitamina B6, inibe a formação de AGE e neutraliza

espécies reativas de oxigénio e carbonilos tóxicos. Os poucos estudos realizados, ainda não foram capazes de comprovar se estes efeitos se traduzem em proteção renal, mas a redução dos AGE parece ser uma promissora área de intervenção no desenvolvimento de terapêuticas para a ND.

**Pentoxifilina** A pentoxifilina é um inibidor fosfodiesterase não específico do TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral  $\alpha$ ), com efeitos anti-inflamatórios e propriedades imunoreguladoras, que demonstrou ter um efeito anti-proteinúrico na ND (119, 120). Dois estudos recentes, que adicionaram pentoxifina à terapêutica padrão com inibidores do SRAA, demonstraram uma diminuição da progressão da doença renal, e uma diminuição dos marcadores inflamatórios em doentes com ND (121). Estes resultados colocam a pentoxifilina como um fármaco de primeira linha em combinação com os bloqueadores do SRAA, com intuito nefroprotector, designadamente na redução de proteinúria residual da ND (105)

**Nrf2/Bardoxolona** O Nrf2 é um fator de transcrição que regula um sistema endógeno antioxidante. Compostos ativadores do Nrf2 têm sido capazes de atenuar a hipertrofia e a glomerulosclerose, com consequente redução da albuminúria (122). A Bardoxolona, um agente anti-oxidante que ativa o Nrf2, foi estudada num ensaio recente, verificando-se um aumento significativo e sustentado da TFGe no grupo de doentes estudados (123). No entanto, um estudo mais prolongado teve que ser terminado prematuramente, devido ao excesso de eventos adversos, nomeadamente cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca e HTA (124). São necessários mais estudos para explorar o potencial da ativação do Nrf2 na ND.

**Proteína Cinase C:** A proteína cinase C (PKC) é ativada por uma série de estímulos relacionados com a diabetes, como AGE, hiperglicemia, angiotensina II e espécies reativas de oxigénio, e parece ser um ponto importante nas vias de sinalização da ND, o que a torna um alvo terapêutico atrativo (125). Têm sido realizados estudos com inibidores das várias

isoformas desta proteína por forma a determinar o seu papel na ND, e a sua potencialidade terapêutica. A utilização da ruboxistaurina, um inibidor seletivo da PKC $\beta$ , teve resultados promissores em modelos animais e em ensaios preliminares em humanos, podendo vir a ser uma nova arma terapêutica na ND (15).

#### **4. Conclusão**

A nefropatia diabética mantém-se uma causa significativa de morbi-mortalidade em doentes com diabetes tipo 1 e tipo 2. Apesar do aparecimento de novas linhas de investigação na busca de novos alvos terapêuticos, o controlo glicémico e o controlo da PA mantêm-se o pilar da terapêutica atual. *Guidelines* recentes recomendam a utilização de IECA ou ARAII na terapêutica da nefropatia diabética, em conjunto com antidiabéticos orais ou insulina. Além disso, são também recomendadas medidas gerais, como o controlo da dislipidemia, restrição da ingestão de sal e a perda de peso. Todavia, o risco de desenvolvimento de ND nos doentes diabéticos ainda é muito elevado, ressaltando-se uma clara necessidade não satisfeita, sendo por isso, necessários mais estudos dirigidos a novas alternativas terapêuticas.

## Referências:

1. Satirapoj B, Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. J Med Assoc Thai 2010; 93(Suppl 6):S228-41.
2. Yang CW, Park JT, Kim YS, *et al.* Prevalence of diabetic nephropathy in primary care type 2 diabetic patients with hypertension: data from the Korean Epidemiology Study on Hypertension III (KEY III study). Nephrol Dial Transplant 2011; 26(10):3249–3255.
3. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. J Am Med Assoc 2011; 305(24):2532–2539.
4. Parving HH, *et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358(23):2433-46.
5. Kasper DL, *et al.* Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. McGraw Hill. 2015.
6. Solini A and Ferrannini E. Pathophysiology, prevention and management of chronic kidney disease in the hypertensive patient with diabetes mellitus. J Clin Hypertens 2011; 13(4):252-7.
7. Strippoli GF, *et al.* Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. J Am Soc Nephrol 2006; 17(4 Suppl 2):S153-5.
8. Nichols GA, Vupputuri S and Lau H. Medical care costs associated with progression of diabetic nephropathy. Diabetes Care 2011; 34(11):2374-8.
9. Tripathi YB, Yadav D. Diabetic nephropathy: causes and managements. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2013; 7(1):57–64.
10. Goldfarb S, Townsend RR, Sharma K, Thomson SC. Nephrology Self-Assessment Program (NephSAP): diabetic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2012; 11(Suppl 5):S303–S372.
11. Sun YM, Su Y, Li J, Wang LF. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. Biochem Biophys Res Commun 2013; 433(4):359–361.

12. Alsaad KO, Herzenberg AM. Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. *J Clin Pathol* 2007; 60(1):18–26.
13. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5): 850–886.
14. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diab Care* 2005; 28(1):164–176
15. Dieter BP, Alicic RZ, Meek RL, Anderberg RJ, Cooney SK, Tuttle KR. Novel Therapies for Diabetic Kidney Disease: Storied Past and Forward Paths. *Diabetes Spectr* 2015; 28(3):167-74.
16. Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(2 Suppl 2):S3-21.
17. DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47 (6):1703–1720,.
18. DCCT/EDIC Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342(6):381–389,.
19. Patel A, MacMahon S *et al.*, ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular *outcomes* in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24):2560–2572,.
20. de Boer IH, Sun W *et al.* DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365(25):2366–2376,.
21. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J *et al.* Intensive glucose control improves kidney *outcomes* in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83(3):517–523.
22. Daniels M, Dubose SN, Maahs DM *et al.* Factors associated with microalbuminuria in 7,549 children and adolescents with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2013; 36(9):2639–2645.

23. de Boer IH and DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014; 37(1):24–30.
24. Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(2 Suppl 2):S22-38.
25. American Diabetes Association, “Standards of medical care in diabetes-2015,” *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1):S4–S93.
26. Dunn PJ, Cole RA, Soeldner JS, Gleason RE. Reproducibility of hemoglobin A1c and sensitivity to various degrees of glucose intolerance. *Ann Intern Med* 1979; 91(3):390-396.
27. Group KDIGO KCW. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 3(Suppl 2013):1–150.
28. Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1319–1327.
29. Rave K, Heise T, Pflutzner A, Heinemann L, Sawicki PT. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(5):886-890.
30. Baldwin D, Zander J, Munoz C, *et al.* A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Care* 2012; 35(10):1970-1974.
31. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35(6):1364-1379.
32. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(1):193-203.

- 33.** Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, *et al.* Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15(6):540-559.
- 34.** Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 156(3):218-231.
- 35.** Bennett WL, Odelola OA, Wilson LM, *et al.* Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156(1, pt 1):27-36.
- 36.** Runge S, Mayerle J, Warnke C, *et al.* Metformin-associated lactic acidosis in patients with renal impairment solely due to drug accumulation? *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(1):91-93.
- 37.** Schejter YD, Turvall E, Ackerman Z. Characteristics of patients with sulphonurea-induced hypoglycemia. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13(3):234-238.
- 38.** Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia* 1996; 39(12):1617-1624.
- 39.** Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2457-2471.
- 40.** Devineni D, Walter YH, Smith HT, Lee JS, Prasad P, McLeod JF. Pharmacokinetics of nateglinide in renally impaired diabetic patients. *J Clin Pharmacol* 2003; 43(2):163-170.
- 41.** Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, *et al.* Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60(2):90-95.
- 42.** Balfour JA, McTavish D. Acarbose. An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993; 46(6):1025-1054.
- 43.** Hsiao SH, Liao LH, Cheng PN, Wu TJ. Hepatotoxicity associated with acarbose therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40(1): 151-154.

44. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the Glucose-Lowering Effect of WelChol Study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2007; 29(1):74-83.
45. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2010; 33(7):1503-1508.
46. Riddle M, Pencek R, Charenkavanich S, Lutz K, Wilhelm K, Porter L. Randomized comparison of pramlintide or mealtime insulin added to basal insulin treatment for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(9):1577-1582.
47. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(4):1019-1027. Riser Taylor S, Harris KB. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2013; 33(9):984-999.
48. KDIGO clinical practice *guidelines* for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements* 2012; 2(5)
49. Chawla T, Sharma D and Singh A. Role of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy. *World J Diabetes* 2010; 1(5):141-5.
50. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. Nephropathy in diabetes. *Diab Care* 2004; 27(suppl 1):S79–S83.
51. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *J Am Med Assoc* 2014; 311(5):507–520.
52. Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1575–1585.
53. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(6):319-330.



54. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345:851–860.
55. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329(20):1456–1462.
56. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, *et al*. Effects of losartan on renal and cardiovascular *outcomes* in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12):861–869
57. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, *et a*, Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351(19):1952–1961.
58. Mazerska M and M Mysliwiec. Telmisartan lowers albuminuria in type 2 diabetic patients treated with angiotensin enzyme inhibitors. *Adv Med Sci* 2009; 54(1):37-40.
59. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S and Arner P, for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group (IRMA2). The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-878
60. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S, INNOVATION Study Group. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2007; 30(6):1577-8.
61. Julius S, Alderman MH, Beevers G, *et al*. Cardiovascular risk reduction in hypertensive black patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1047-1055. Brenner BM, *et al*. The losartan renal protection study--rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with

- the Angiotensin II Antagonist Losartan). J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000; 1(4): 328-35.
62. Pohl MA, Cordonnier D, Spitalowitz S, the Collaborative Study Group. Impact of angiotensin receptor blockade with irbesartan on renal function at different systolic blood pressure levels in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 2002; 12: 650A.
  63. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al, Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004; 351(19):1952–1961.
  64. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, *et al.* Renal *outcomes* with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008; 372 (9638):547–553.
  65. Fitchett D, Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion. Vasc Health Risk Manag 2009; 5(1):21-9.
  66. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, *et al.* VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013; 369:1892–1903
  67. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, *et al.* ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012; 367:2204–2213
  68. Tylicki L, Jakubowska A, Lizakowski S, Swietlik D, and Rutkowski B. Management of renin-angiotensin system blockade in patients with chronic kidney disease under specialist care. Retrospective cross-sectional study. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2014.
  69. Fernandez-Juarez G, Luno J, Barrio V *et al.* Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. Am J Kidney Dis 2013; 61(2):211–218.
  70. Yusuf S, Teo KK *et al.*, ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358(15):1547–1559.

- 71.** Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:999–1007.
- 72.** Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular *outcomes* in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9590):829-40.
- 73.** Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50(5):1641-1650.
- 74.** Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension*. 1997;29(3):744-750.
- 75.** Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54(4):1283-1289.
- 76.** Perez-Maraver M, Carrera MJ, Micalo T, *et al.* Renoprotective effect of diltiazem in hypertensive type 2 diabetic patients with persistent microalbuminuria despite ACE inhibitor treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(1):13-19.
- 77.** Toto RD, Tian M, Fakouhi K, Champion A, Bacher P. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(10): 761-769.
- 78.** Van Buren PN, Toto R. Current update in the management of diabetic nephropathy. *Curr Diab Rev* 2013; 9(1):62–77.
- 79.** Persson F, Rossing P, Reinhard H, *et al.* Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diab Care* 2009; 32(10):1873–1879.

- 80.** Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving HH. Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(5):1025-31.
- 81.** Sato A, Hayashi K, Naruse M and Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension*. 2003; 41(1):64–68.
- 82.** Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(5):261-273.
- 83.** Saklayen MG, Gyebi LK, Tasosa J and Yap J. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Investig Med* 2008; 56(4):714–719.
- 84.** Davidson MB, Wong A, Hamrahan AH, Stevens M and Siraj ES. Effect of spironolactone therapy on albuminuria in patients with type 2 diabetes treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Endocr Pract* 2008; 14(8):985–992.
- 85.** Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(3):542-551.
- 86.** Kang YS, Cha DR. Aldosterone and diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2009; 9(6):453-459.
- 87.** Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Veja GL and Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(12): 2641–2650.
- 88.** Pitt B, Zannad F, Remme WJ *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. 1999; 341(10):709–717.
- 89.** Bonnet F, Cooper ME. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab* 2000; 26(4):254-264.

90. Gin H, Rigalleau V, Aparicio M. Lipids, protein intake, and diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000; 26(Suppl 4):45-53.
91. Rosario RF, Prabhakar S. Lipids and diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2006; 6(6):455-462.
92. Stojceva-Taneva O, Polenakovic M, Grozdanovski R, Sikole A. Lipids, protein intake, and progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 6):90-91.
93. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4)(Suppl 2):S145-S147.
94. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GFM. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:263–275
95. Wanner C, Tonelli M, Cass A, *et al.* KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014; 85:1303-1309.
96. Briffa JF, Mcainch AJ, Poronnik P, and Hryciw DH. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol* 2013; 305(12):F1629–F1636.
97. Maric C, Hall JE. Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170:28-35.
98. Rossi MCE, Nicolucci A, Pellegrini F *et al.* Obesity and changes in urine albumin/creatinine ratio in patients with type 2 diabetes: the DEMAND Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010; 20(2):110–116.
99. Chakkarwar VA. Smoking in diabetic nephropathy: sparks in the fuel tank? *World J Diabetes* 2012; 3(12):186-195.
100. Tonstad S. Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 85(1):4-13.
101. Orth SR, Ogata H, Ritz E. Smoking and the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(10):1509-1511.

- 102.** Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17(2):126-131.
- 103.** Rodriguez-Vita J, Ruiz-Ortega M, Ruperez M *et al.* Endothelin-1, via ETA receptor and independently of transforming growth factor- $\beta$ , increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2005; 97(2):125–134.
- 104.** Kohan DE and Pollock DM. Endothelin antagonists for diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76(4):573–579.
- 105.** Quiroga B, Arroyo D, de Arriba G. Present and future in the treatment of diabetic kidney disease. *J Diabetes Res* 2015; 2015:801348.
- 106.** Gomez-Garre D, Largo R, Liu XH *et al.* An orally active ETA/ETB receptor antagonist ameliorates proteinuria and glomerular lesions in rats with proliferative nephritis. *Kidney Int* 1996; 50(3):962–972.
- 107.** Kohan DE, Cleland JG, Rubin LJ, Theodorescu D and Barton M. Clinical trials with endothelin receptor antagonists: what went wrong and where can we improve?. *Life Sci* 2012; 91(13-14):528–539.
- 108.** Mann JFE, Green D, Jamerson K *et al.* Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(3):527–535.
- 109.** Andress DL, Coll B, Pritchett Y, Brennan J, Molitch M and Kohan DE. Clinical efficacy of the selective endothelin A receptor antagonist, atrasentan, in patients with diabetes and chronic kidney disease (CKD). *Life Sci* 2012; 91(13-14):739–742.
- 110.** Epstein E, Williams GH, Weinberger M *et al.* Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2006; 1(5):940–951.
- 111.** Fernandez-Juarez G, Luno J, Barrio V *et al.* 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2013; 8(11):1870–1876.
- 112.** Agarwal R, Acharya M, Tian J *et al.* Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(6):2823–2828.

- 113.** de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M *et al.* Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9752):1543–1551.
- 114.** Eren Z, Gunal MY, Bakir EA *et al.* Effects of paricalcitol and aliskiren combination therapy on experimental diabetic nephropathy model in rats. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39(6):581–590.
- 115.** Fornoni A, Ijaz A, Tejada T, Lenz O. Role of inflammation in diabetic nephropathy. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4(1):10-7.
- 116.** Fernandez-Fernandez B, Ortiz A, Gomez-Guerrero C, and Egido J. Therapeutic approaches to diabetic nephropathy—beyond the RAS. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(6):325–346.
- 117.** Ono Y, Aoki S, Ohnishi K, *et al.* Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 41:131–137.
- 118.** Tanji N, Markowitz GS, Fu C, *et al.* Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1656–1666.
- 119.** Rodriguez-Moran M, Gonzalez-Gonzalez G, Bermudez MV *et al.* Effects of pentoxifylline on the urinary protein excretion profile of type 2 diabetic patients with microproteinuria-a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Clin Nephrol* 2006; 66(1):3–10.
- 120.** Agrawal NK and Kant S. Targeting inflammation in diabetes: newer therapeutic options. *World J Diabetes* 2014; 5(5):697–710.
- 121.** Goicoechea M, de Vinuesa SG, Quiroga B *et al.* Effects of pentoxifylline on inflammatory parameters in chronic kidney disease patients: a randomized trial. *J Nephrol* 2012; 25(6):969–975.
- 122.** Cui W, Bai Y, Miao X, *et al.* Prevention of diabetic nephropathy by sulforaphane: possible role of Nrf2 upregulation and activation. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012:821936.

- 123.** Pergola PE, Raskin P, Toto RD *et al.* Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365(4):327–336.
- 124.** de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, *et al.* Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369:2492–2503.
- 125.** Menne J, Shushakova N, Bartels J, *et al.* Dual inhibition of classical protein kinase C- $\alpha$  and protein kinase C- $\beta$  isoforms protects against experimental murine diabetic nephropathy. *Diabetes* 2013; 62:1167–1174.



## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer à Dra. Inês Ferreira por ter aceitado ser minha orientadora, e por toda a disponibilidade, atenção, conhecimento e amizade demonstrados ao longo da realização deste trabalho.

Queria também agradecer à minha família e amigos por todo o apoio que me deram nesta árdua tarefa de retomar o curso de Medicina após a minha licenciatura e doutoramento em Bioquímica.

## **ANEXO**

Normas da Revista “ Arquivos de Medicina”

Os **ARQUIVOS DE MEDICINA** publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo a investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Todos os manuscritos são avaliados por membros do corpo editorial e a publicação dos artigos de investigação original, casos clínicos ou séries de casos que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de revisores externos. Os revisores podem propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Será mencionada a avaliação por revisores externos no final dos artigos, quando aplicável.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

**Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA.** Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêem publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

## **Forma e preparação de manuscritos**

## **TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA**

### **Artigos de investigação original**

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total).

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em inglês (UK), com um máximo de 250 palavras cada.

### **Publicações breves**

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em

introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em inglês (UK), com um máximo de 250 palavras cada.

### **Artigos de revisão**

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em inglês (UK), com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

### **Comentários**

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura.

Os comentários não devem apresentar resumos.

### **Casos clínicos**

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em inglês (UK), com um máximo de 120 palavras cada.

### **Séries de casos**

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em inglês (UK), com um máximo de 250 palavras cada.

### **Cartas ao editor**

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo

uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

### **Revisões de livros ou software**

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

## **FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS**

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

### **Unidades de medida**

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

### **Abreviaturas**

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

### **Nomes de medicamentos**

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

### **Página do título**

Na primeira página do manuscrito deve constar:

1. o título (conciso e descritivo);
2. um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
3. os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
4. a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
5. o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
6. os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
7. contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

### **Autoria**

Como referido nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.”, a autoria requer uma contribuição substancial para:

1. concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
2. redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.
3. aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

### **Agradecimentos**

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

### **Resumos**

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

### **Palavras-chave**

Devem ser indicadas até seis palavras chave, em inglês (UK), nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

### **Introdução**

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

### **Métodos**

Nesta secção devem descrever-se:

1. a amostra em estudo;
2. a localização do estudo no tempo e no espaço;
3. os métodos de recolha de dados;
4. análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

### **Análise dos dados**

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de P, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

### **Considerações éticas e consentimento informado**

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial ([www.wma.net](http://www.wma.net)).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

### **Resultados**

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever a principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

### **Apresentação de dados numéricos**

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou  $\chi^2$ , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de  $P=NS$ ,  $P<0,05$  ou  $P>0,05$ , na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como  $P<0,0001$ .

## **Tabelas e Figuras**

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.



Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

## **Discussão**

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

## **Referências**

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

### 1. Artigo

- Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124:980-3.

### 2. Artigo com Organização como Autor

- The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

### 3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

### 4. Artigo publicado em Número com Suplemento

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2):89-97.

### 5. Livro

- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

### 6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

- Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

### 7. Livro (Organização como Autor e Editor)

- Institute of medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

### 8. Capítulo de Livro

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

### 9. Artigo em Formato Electrónico

- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adotado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

### **Anexos**

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

## **AUTORIZAÇÕES**

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

## **SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS**

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

1. Título completo do manuscrito;
2. Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
3. Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável
4. Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
5. Fontes de financiamento, incluindo bolsas;

6. Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
7. Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
8. Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
9. Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail ( [luisabotelho@arquimed.org](mailto:luisabotelho@arquimed.org)).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074379) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

**ARQUIVOS DE MEDICINA**  
**Faculdade de Medicina do Porto**  
**Alameda Prof. Hernâni Monteiro**  
**4200 – 319 Porto, Portugal**

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

## CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

## MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word ©, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.